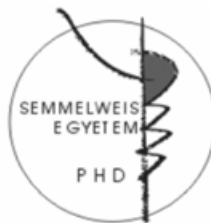


# **Felnőttkori supratentorialis asztrocitómák nem sebészi kezelése (glioblasztoma multiforme, anaplasztikus asztrocitoma, „low grade” glioma)**

Doktori tézisek

**Dr. Vitanovic Dusan**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens:	Dr. Banczerowski Péter Ph.D, c. egyetemi tanár
Hivatalos bírálók:	Dr. Kovács Tibor Ph.D, egyetemi docens Dr. Julow Jenő, MTA doktora
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Kamondi Anita MTA doktora, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Arányi Zsuzsanna Ph.D, egyetemi docens Dr. Szeifert György Ph.D, osztályvezető főorvos

Budapest  
2015

## 1.Bevezetés

### *A központi idegrendszer daganatainak felosztása - a neuroepiteliális daganatokról általában*

A központi idegrendszeri daganatok szövettani besorolása az Egészségügyi Világszervezet (WHO) felosztása szerint zajlik, mely összefoglaló kiadvány 2008-ban jelent meg és jelenleg is érvényben van. A központi idegrendszer primer daganatainak százalékos előfordulási aránya:

1. Neuroepitelialis daganatok	44%
2. A meninxek daganatai	31%
3. Ideghüvely eredetű daganatok	8%
4. A sella régió daganatai	7%
5. Lymphomák	3%
6. Egyéb	7%

A neuroepiteliális daganatok a primer központi idegrendszeri daganatok 44%-át teszik ki, a legnagyobb csoportot az asztrocita eredetű daganatok képezik. A neuroepiteliális daganatok 3%-a tartozik azependimális daganatok csoportjába (ependimoma, mixopapillaris ependimoma, anaplasztikus ependimoma, subependimoma), míg az oligodendrogliomák 2 százalékban vannak képviselve. A neuroepitelialis daganatok közé tartoznak a plexus choroideus daganatok, a neuronális és kevert neuronális-gliális daganatok (pl. kevert gliális oligoasztrocitoma), a pinealis régió egyes daganatai, az embrionális tumorok (melyek leggyakoribb képviselője a medulloblastoma), illetve olyan ritkábban előforduló tumorok, mint az asztroblastoma, az angiocentrikus glioma és a III kamra choroid glioma.

Munkacsoport tagjaként az elmúlt évtizedben az asztrocita és az ependimális-subependimális eredetű daganatainak sajátságait és terápiás lehetőségeit kutattam.

#### *1.1.Malignus asztrocitomák nem sebészi kezelése*

A felnőttkori malignus gliomák kezelése a neuroradiológia, a sebészeti technika és a posztoperatív kezelés fejlődésének ellenére sem megoldott. A malignus asztrocitomák posztoperatív ellátásában hosszú évtizedeken keresztül a besugárzás volt a minden napos gyakorlat. 1980-ban Walker és mtsai multicentrikus, progresszív, randomizált vizsgálatokban igazolták, hogy a sugárterápia önállóan, illetve a sugárterápia és a nitrosourea alapú kemoterápia együtt adása után a betegek túlélése szignifikánsan hosszabb lett, mint a nem kezelt vagy csak kemoterápiában részesülteké.

2009-ben Stupp és mtsai 5 éves EORTC – NCIC tanulmányának eredményeit publikálták. Eszerint a besugárzás alatt, majd besugárzást követően 6 ciklusban alkalmazott temozolomid szignifikánsan javítja a túlélést glioblasztoma tekintetében a csak adjuvans kemoterápiában részesültekkel szemben. Az ún. Stupp-protokoll standard kezelési módszerré vált a glioblasztoma posztoperatív kezelésében.

1998 és 2004 között Áfra Tanár Úr vezetése mellett több retrospektív tanulmányban részt vettem. Az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, valamint a munkacsoport tagjaként, számos prospektív tanulmány (EORTC) tervezésében és végzésében vettem részt a malignus gliómák és recidívák posztoperatív kezelésének leghatékonyabb módját keresve.

Egy intézetben észlelt, jelentős számú - szövettanilag igazolt glioblasztoma multiforme, mint homogén daganatcsoport- beteg klinikai adatainak összegzését, értékelését végeztem 1998-ban. Matematikai-statisztikai módszerekkel összehasonlítottam a túlélési időket egyrészt, a műtėti radikalitás szempontjából, másrészt az alkalmazott posztoperatív kezeléseik szerint. Magyar viszonylatban a legnagyobb számú beteget tartalmazó kétrészes tanulmányt publikáltam, melyben 1478 operált glioblasztoma multiforme-ban szenvedő beteg adatait dolgoztam fel.

### *1.2. Malignus asztrocitoma recidívák nem sebészi kezelése*

A malignus gliómák műtėti eltávolítás és posztoperatív besugárzás ellenére kevés kivétellel kiújulnak, ezt követően elsősorban kemoterápia jön szóba. A recidívák kemoterápiájára vonatkozóan egységes eljárás vagy elektív gyógyszer nem áll rendelkezésre. Elsősorban az adjuvans kezelésekből ismert szerek kerülnek alkalmazásra, leginkább a nitrozoureákra alapozott kemoterápiás kombinációk. Adjuvans kezelésben malignus gliómák esetében a BCNU-DBD kombináció vagy a DBD önmagában viszonylag kedvező eredményt hozott.

Levin és mtsai anaplasztikus asztrocitomák kezelésére hatékonyabbnak találták a PCV (procarbazin, CCNU, vincristin) kombinációt, míg később Cairncross és mtsai valamint más munkacsoportok is ugyanezen PCV kemoterápiát elsősorban „agresszív” oligodendrogliomák kezelésére javasolták. Gutin és Posner a BCNU-t a malignus asztrocitomák és glioblastomák kezelésére, míg az oligodendrogliomák esetén elsősorban a PCV kombinációt ajánlják. Korábbi saját és a fenti irodalmi tapasztalatok alapján recidív glioblasztoma és A3 kezelésében elsősorban a BCNU-DBD-t, míg anaplasztikus asztrocitoma és oligodendroglioma kiújulásakor leggyakrabban a PCV terápiát alkalmaztuk. 2002-ben elsőként Magyarországon közzöltük az akkor viszonylag új alkiláló szernek számított temozolomid-dal (Temodal®) elért eredményeinket (5,6). Maga a gyógyszer 2000-ben vált elérhetővé USA-n kívüli országokban. A temozolomid jól tolerálható, szájon át, tablettá formájában adható gyógyszer, mély vér-agy gáton jól áthatol, kedvező toxicitási profiljal és emellett antitumoralis aktivitással rendelkezik recidíváló glioblastomák, anaplasztikus asztrocitomák és más malignus daganatok esetén (pl melanoma). A temozolomid hatásosságának mérésére a recidíváló glioblastomák, anaplasztikus asztrocitomák és oligoasztrocitomák kezelésében a kapott adatokat

összehasonlítottam az általunk korábban szerzett azon adatokkal, amikor a BCNU-DBD kombinált kemoterápiát alkalmaztunk.

Az 2002-2004 között 4 tanulmány publikálásában közvetlenül vettem részt melyek recidív malignus gliómák kemoterápiás kezeléseinek kérdésével foglalkoztak.

### *1.3. Low-grade glioma (LGG) kezelése*

A malignus gliómákkal szemben a low-grade gliomák (A II) tumorok besugárzásának szükségességében vagy az alkalmazott dózis nagyságában nem egységes az álláspont. Többen indokoltnak tartják a műtét utáni sugárkezelést (lehetőleg 6 héten belül megkezdve) - számosan ellenzik -, hivatkozva a besugárzás nélkül is gyakran tapasztalt relatíve hosszú túlélésre. Többen csak a daganat progressziója esetén alkalmaznak további kezelést vagy a „wait and see” álláspontot követik. Ezen szerzők, úgy vélik, hogy a tumor viszonylag lassú növekedése és a képzőanyag nyújtotta sorozatos megfigyelés lehetősége miatt a műtéti beavatkozás elegendő akkor, ha a beteg állapota vagy a neuroradiológiai progresszió indokolja.

Ezzel szemben Recht és mtsai, később Pignetti és mtsai tanulmányából kiderül, hogy a korán (a diagnózist követően), vagy hosszabb várakozás után megoperált betegek túlélésében nincs számottevő különbség, viszont a „késői” csoportban a daganatok nagyobb része már malignusan elfajult volt.

A vitatott kérdések tisztázásának reményében az elmúlt évtizedben 4 prospektív randomizált vizsgálat történt:

Az EORTC 22845 tanulmány 314 beteget randomizált. E tanulmány szerint a radikális tumor eltávolítás után a betegek fele posztoperatív besugárzásban részesült, míg a másik fele csak a recidíva megjelenésekor kezdte meg a sugárterápiát. Az eredmény nem teljesen felelt meg az előzetes várakozásoknak. A teljes túlélésben (OS) nem volt szignifikáns különbség, bár az 5 éves túlélés recidíváig (PFS) szignifikánsan jobb volt a műtét után besugárzott csoportban.

EORTC 22844 számú vizsgálat 379 beteget randomizált alacsony (45 Gy) versus magas dózisu besugárzás (59,4 Gy) után. Az 5 éves teljes túlélés és a progresszióig eltelt idő tekintetben nem találtak különbséget a két csoport között. A NCCTG Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Group 203 beteget randomizált ugyancsak alacsony (50,4 Gy) versus magas dózisu besugárzás (64,8 Gy) után. A két csoport között 5 éves OS és PFS tekintetben itt sem találtak szignifikáns különbséget. A Southwest Oncology Group 54 felnőtt beteget randomizált részlegesen eltávolított LGG után. A betegek csak besugárzásban versus besugárzásban és CCNU kemoterápiában részesültek. A két csoport között túlélésben differencia nem mutatkozott.

Low-grade gliomák eseteiben a kezelési stratégia tekintetében nem alakult ki a konszenzus, sok a megválaszolatlan kérdés. Intézetünkben 1999-2003 között a low grade (A II) daganatokat különböző módon kezeltük a legjobb megoldást keresve. Kutatási eredményeinkről két olyan tanulmány keretében számolt be, melyek a low-grade gliomák kezelésének különböző módszereivel foglalkoztak.

#### *1.4. Malignus agydaganatokat kísérő ödéma metilprednisolon kezelése*

Az agydaganatokat kísérő ödéma sokszor jelentős intracranialis nyomásfokozódást idéz elő. A peritumoralis ödéma háttérében sérült agy-vér gát található. A kapilláris erek endotel sejtjeinek fokozott permeabilitása fontos szerepet játszik az ödéma kialakulásában (vasogen ödéma). Ennek pontos mechanizmusa nem ismert, de vannak bizonyítékok, melyek szerint a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) occludin foszforilálása révén a tight junction (zona occludens) nyitáshoz vezet. További bizonyítékok állnak rendelkezésre, melyek szerint a VEGF az endotelium fenestrációját indukálja, és ily módon növeli a kapillárisok permeabilitását. A VEGF expressziója gliomákban egyenesen arányos a daganat malignitásával. Low grade gliomában a VEGF expressziója alacsony. A low grade glioma malignus transzformációja alkalmával, 50 szerez VEGF mRNS mennyiséget regisztráltak. Az új antiangiogenetikus szer bevacizumab (Avastin) melyet a glioblasztoma kezelésben használunk, nemcsak a de novo érképződést csökkenti hanem, a VEGF által generált ödémát is. A glukokortikoidok mint metilprednisolon vagy dexametazon hatásmechanizmusára jellemző hogy, mérséklék a VEGF expresszióját és így ödéma csökkentő hatásuk van.

Galicich, French és Melby 1961-ben számoltak be a glukokortikoidok, elsősorban a dexamethason agy ödéma csökkentő hatásáról. Az elmúlt évtizedekben a dexamethason egyszerű nagy dózisban vagy tartós adagolás formájában rendszeresen alkalmazták agy ödéma kezelésére. Korábban metilprednisolont (MP) ritkán használtak agyödéma-kezelésre.

Miller és mtsai 10 beteget kezeltek műtét előtt. Lieberman és mtsai 11 betegnek adtak inoperábilis agydaganat miatt nagyobb dózist (200-2000 mg/naponta) MP-t átlag 55 napon keresztül.

A glukokortikoidok ödéma csökkentő hatását részben az occludin defoszforilációja révén, részben az occludin upregulációja révén fejtik ki.

Ekvivalens dózisban adagolva a MP azonos hatásúnak látszik a dexamethason kezeléssel.

## **2. Célkitűzések**

### *1. Malignus agydaganatokat kísérő ödéma metilprednisolon kezelés hatásainak vizsgálata*

A nagy dózisú intravénásan adott metilprednisolon hatását vizsgáltam az agydaganatokhoz társuló ödéma kezelésében, elsősorban a neurológiai tünetek változásának tükrében, feltérképezve az esetleges szövődmények lehetőségét.

### *2. 1955-1994 között 40 év alatt Intézetünkben kezelt, szövettanilag glioblasztoma multiformének bizonyuló 1478 primer agydaganatos beteg adatainak feldolgozása és elemzése*

Statisztikai-matematikai analízissel megvizsgáltam a csak operált, műtét után egyéb kezelésben nem részesült, így sugár- vagy kemoterápiával nem befolyásolt 583

beteg adatait, hogy összefüggésben állnak-e - és ha igen, milyen kapcsolat áll fenn - egyes kórelőzményi adatok és a betegek túlélési ideje között.

1478 beteg műteti és műtét utáni kombinált (sugár- plusz kemoterápia) kezelésének eredményeit foglalom össze és összehasonlítom a csak operált betegek túlélési adataival.

### *3. Recidív supratentorialis malignus gliomák kezelési lehetőségeinek vizsgálatai*

Munkám során az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

A BCNU-DBD illetve a PCV (procarbazin – CCNU – Vincristin) kombinált terápia hatásosságát vizsgáltam operált és besugárzott recidív malignus gliomák eseteiben (10 év anyaga – 73 eset).

Temozolomid kezelés hatását vizsgáltam recidív malignus glioma eseteiben (2 év anyaga - 40 beteg).

Elemeztem és összehasonlítottam a temozolomiddal (75 eset) és BCNU-DBD kombinációval (46 eset) kezelt recidív malignus glioma betegcsoportok túlélését.

### *4. Low-grade glioma kezelése - legjobb terápiás modalitás keresése*

A következő kérdésekre kerestem válaszokat:

Milyen összefüggésben állnak az egyes kórelőzményi adatok és a műtét utáni túlélés (40 év 348 eset)?

Megvizsgáltam a korai besugárzás szerepét a low grade glioma kezelésében (12 év, 97 eset).

Retrospektív elemezést végeztem a túlélési adatok tekintetében, nem operált WHO grade II asztrocitomák eseteiben, mikor sztereotaxiás biopszia és azt követő sugárterápia történt (12 év – 38 eset).

## **3. Módszerek**

### *3.1. Malignus agydaganatokat kísérő ödéma methylprednisolon kezelése*

A vizsgálatokat 22 beteg bevonásával végeztük (14 férfi és 8 nő). A daganat műteti eltávolítása előtt 17 esetben történt kezelés, míg további 2 illetve 3 beteget lokális besugárzás, illetve kemoterápia mellett kezeltünk. Korábban szteroiddal már kezelt betegek nem szerepelnek jelen összeállításunkban. A tumorok szövettani megoszlása: 14 malignus glioma és 8 metasztázis. A metilprednisolon dózisát a CT-kepeken látható ödéma nagysága, a beteg tudatállapota, valamint a neurológiai góctünetek jelenléte, illetve súlyossági foka együttesen határozta meg. A kezdő adag 250, 500 vagy 1000 mg volt naponta, intravénás bolusban. Ezt az adagot a műtét előtt 2-5 napon át alkalmaztuk, majd a műtét után három napig a preoperatív kezelést folytattuk, a gyógyszeradagot úgy csökkentettük 5 nap alatt, hogy más naponta feleztük a dózist. A gyógyszeres kezelést az ötödik posztoperatív napon szüntettük meg. A műtéttel nem kezelt esetekben ugyancsak nagy dózisu metilprednisolon (1000, 500, vagy 250 mg) infúzióval kezdtük a kezelést, majd a dózist fokozatosan csökkentettük és a per os gyógyszer adását még hónapokig fenntartottuk, általában más naponta alkalmazott 32-100 mg adagban.

A neurológiai állapot regisztrálására az egységes neurológiai stroke-skálát (Unified Neurological Stroke Scale) alkalmaztuk. A betegeket a terápia megkezdése előtt, majd a kezelés alatt az első napon 6-12 óra után, a második naptól kezdve naponta kétszer megvizsgáltuk és állapotukat pontszámokban fejeztük ki. A beteg általános állapotát a kezelés megkezdése előtt, valamint a műtét előtt vagy a kezelés befejezése után a Karnofsky pontszám (KPS) szerint is rögzítettük. A műtét előtt kezelt 17 betegnél a vércukorértéket naponta kétszer ellenőriztük, naponta vizsgáltuk a kálium- és nátriumion-koncentrációt, továbbá a szérum albuminszintet. Emellett naponta regisztráltuk a vérnyomást és pulzusszámot.

### *3.2. Glioblasztoma multiforme adatbázis (1955-1994)*

Minden esetben sebészi feltárás és az adott lehetőség szerinti optimális eltávolítás történt. Sztereotaxiás biopszia ebben az anyagban nem szerepel. Valamennyi tumor primer, supratentorialis, lebeny glioblasztoma volt, bár több esetben a daganat elérte a corpus callosumot vagy a törzsdúcokat. A hisztológiai diagnózis a WHO módosított kiadásában foglalt kritériumok szerint történt. Szöveti alcsoportok (pl. gliosarcoma) szerinti elkülönítést nem tartottuk szükségesnek: biológiai viselkedésükben nem különböztek alapvetően a primer glioblastomától és számuk (1,76%) nem volt jelentős. Nem szerepelnek az anaplasticus asztrocitómák és a második műtétkor glioblastomának bizonyult daganatok sem. Ebben az összeállításban az anamnesztikus adatokkal, a klinikai tüneteivel, a műtéig eltelt idővel, továbbá a leggyakoribb diagnosztikai eljárások, mint az angiográfia, az izotópdiaagnosztika, továbbá a CT és MR elváltozások adataival foglalkozunk. Az életkori és nemek szerinti megoszlás mellett külön figyelmet szenteltünk a betegség jelentkezésének módjára, ennek akut formáira, összehasonlítva a műtéti lelettel (bevérzés, ciszta). 1207 beteg teljes kórlefolysa és posztoperatív túlélése ismert. 583 beteg esetében csak műtét történt, míg 624 beteg a műtét után posztoperatív kezelésben is részesült. A műtét utáni kezelés alapja a posztoperatív radioterápia volt. A tervezett teljes besugárzást több esetben nem volt mód megadni. Jelen beszámolóban a legkevesebb 30 Gy dózist megkapott betegeket tekintettük irradiáltaknak. A leggyakoribb dózis 50-60 Gy volt. A mintegy három évtized alatt számos citosztatikum hatását vizsgáltuk, egy-egy gyógyszert legtöbbször csak kisebb betegcsoportban. Leggyakrabban nitrozourea-származékokat, mint BCNU-t vagy CCNU-t, továbbá dibromdulcitol (DBD), procarbazint (PZB) és vincristint (VCR) használtunk mono vagy kombinált terápia formájában.

Az adatok rendezését, feldolgozását, a grafikonok szerkesztését, matematikai-statisztikai elemzését Excel 7.0 (Microsoft), Statistica for Windows 4.5 (StatSoft) és SigmaPlot 1.02 (Jandel Corporation) szoftverek, valamint a Kaplan-Meier-módszer, továbbá a Cox-féle regresszióanalízis és Kolgomorov-Smirnof-teszt segítségével végeztük.

### *3.3. Recidív malignus gliómák kezelése*

#### *3.3.1 Kemoterápia (BCNU, PCV)*

Az Országos Idegsebészeti Intézetben 1992-2002 között 73 beteget kezeltünk kemoterápiával glioma recidíva vagy reoperáció utáni daganat kiújulás miatt. Minden beteg előzetesen sugárkezelésben részesült. 63 beteg már az első műtét és besugárzás után bekövetkező inoperábilisnak tartott recidivakor, míg tíz további beteg reoperációt és besugárzást követő újabb daganat kiújuláskor kapott kemoterápiás kezelést. A klinikai jelek mellett a recidívát CT vagy MR vizsgálat igazolta. Korábban egyik beteg sem kapott kemoterápiát. Negyvenhárom beteg BCNU-DBD, míg harminc beteg PCV kezelésben részesült. A BCNU csoportban, 20 glioblasztoma volt az elsődleges szövettani diagnózis, a 23 A3 közül viszont kilenc betegnél jobban differenciált A2 tumor. A PCV kemoterápiát kapott 30 beteg közül 16-nak A3 daganata volt, valamint 14 oligodendroglioma vagy oligoasztrocitoma, 11 eset eredetileg jobban differenciált O2 tumor volt. A kezelés megkezdésekor minden beteg vérképe, vese- és májfunkciós értékei a normál határok között voltak. A BCNU-DBD kezelés során a betegek az első napon 150 mg/m<sup>2</sup> BCNU-t kaptak infúzióban, majd a következő napon 1000 mg/m<sup>2</sup> DBD-t adtunk tabletta formájában. A kúrát hathetente ismételtük meg, 2-8 alkalommal, közben három hét után és minden kezelés előtt laboratóriumi ellenőrzést végeztünk. A PCV kezelést az első napon adott 1,5 mg/m<sup>2</sup>, de összesen legfeljebb 2,0 mg intravénás Vincristin-nel kezdtünk, majd ugyancsak első napon 100 mg/m<sup>2</sup> CCNU-t kapott a beteg szájon át. 2-11 napig naponta 60 mg/m<sup>2</sup> (gyakorlatban 100 mg-os) procarbazin kapszula szedése után a kúrát az első napi dózisú vincristin infúzióval fejeztük be a 30. napon. A kúrát egy hónap szünettel ismételtük meg, legtöbbször hat alkalommal. Minden kezelés előtt laboratóriumi ellenőrzés történt. A kezelések mindkét típusát a betegek általában jól tűrték, de szükség esetén (2. fokú myelotoxicitás) a dózisokat 25%-kal csökkentettük, vagy a kezelést két héttel halasztottuk. A kezelés eredményét a Macdonald és mtsai által lefektetett kritériumok szerint határoztuk meg, a klinikai kép és a rendszeresen (minden kezelés kezdetekor) végzett CT-vizsgálat eredménye alapján. Eszerint a kontrasztos terület eltűnése „teljes” (CR – complete response), az 50%-nál nagyobb csökkenés „részleges” (PR – partial response) javulást jelez, amelyekkel klinikai javulás is együtt járt, az esetleges korábbi szteroid adás leállításával. Változatlan állapot (SD – stable disease) a klinikai állapot és a CT-kép legfeljebb mérsékelt javulását vagy stabilitását jelezte, míg a további romlást a PD (progressive disease) rövidítéssel jelöltük. A túlélési görbékét Kaplan és Meier szerint, míg a p értéket a Gehan által módosított Wilcoxon-teszt alapján számítottuk.

#### *3.3.2. Kemoterápia (temozolomid)*

Intézetünkben 40 recidív malignus gliómában szenvedő beteget kezeltünk 1999. június és 2001. szeptember között. A betegeknek korábban makroszkóposan teljes tumor eltávolítás történt. Ezt követően minden beteg 60 Gy frakcionált



radioterápiában részesült. Reoperáció, előzetes kemoterápia egyetlen esetben sem történt. A recidívát kontrasztos CT- és/vagy MR vizsgálat igazolta. A temozolomid kemoterápia megkezdése előtt a betegek Karnofsky értéke minimum 60 volt, és minden beteg normális vérképpel, máj és vesefunkciós lelet-tel rendelkezett. Vizsgálatunk során 19 nő- és 21 férfi beteget kezeltünk. A primer szövettan 26 betegnél glioblasztoma, 14 esetben A3 vagy kevert oligoasztrocitoma volt. A kezelés során 5 napon keresztül a betegek napi 200 mg/m<sup>2</sup> temozolomid-t kaptak szájon át, profilaktikus hányingercsökkentőt követően. A kezelést 28 nap múlva ismételtük meg a vérkép, máj- és vesefunkció vizsgálata után. Négy betegnél kellett a kezelést 1 vagy 2 ciklus után befejezni, 3 esetben myelotoxicus mellékhatás (anaemia, neutropenia) és 1 esetben allergia miatt. A többi betegnél nem kellett a dózist csökkenteni. A betegek 2-12, átlagban 5,4 ciklust kaptak. Az esetleg előforduló hányinger, hányás miatt a kezelést nem kellett megszakítani. A kemoterápiára adott választ MacDonald és mtsai által felállított kontrasztanyag CT és klinikai kritériumok alapján határoztuk meg. Neurológiai vizsgálat, kontroll CT vagy MR felvétel havonta történt. A túlélést a Kaplan-Meier szerint, a p értéket a Gehan által módosított generalizált Wilcoxon módszer alapján számítottuk ki.

### *3.3.3. BCNU-DBD-vel és Temodallal kezelt betegcsoport retrospektív elemzése és összehasonlítása (2000-2003)*

Hetvenöt egymást követő kiújult malignus gliomás beteget kezeltünk Intézetünkben per os temozolomid-dal öt napon át 28 napos ciklusban. Betegeink között 38 nő és 37 férfi volt. A Karnofsky teljesítmény eredménye (KPS) minden betegnél 70% felett volt. 40 betegünk eredetileg glioblasztoma multiforme volt, a többieknek A3, oligoasztrocitoma és oligodendroglioma volt a primer szövettan. Minden betegnél makroszkóposan a daganat teljes eltávolítása történt, melyet 60 Gy dózisu besugárzás követett. Tíz beteg korábban részesült posztoperatív kemoterápiában az első kiújulás alkalmával. Oligoasztrocitoma vagy oligodendroglioma eseteiben PCV-t (procarbazin, CCNU Vincristin), asztrocitoma eseteiben BCNU-t alkalmaztunk. Ezekben az esetekben a temozolomid második vonalbeli szerként adtuk. A betegek 2-16 kemoterápiás ciklust kaptak, átlagosan 6,2 ciklust. 11 beteg, 12 vagy több ciklusban részesült. A temozolomid-ot 200 mg/m<sup>2</sup>/nap adagban alkalmaztunk öt napon át 28 naponként. Minden beteg profilaktikus antiemetikumot kapott. A WHO által felállított kritériumok szerint a 3-as fokozatú myelotoxicitást két esetben, 4-es fokozatú egy betegben regisztráltunk. Egyes vagy kettesfokozatú thrombocytopeniát és neutropeniát öt betegnél figyeltünk meg, ahol a kezelést egy-két hétig elhalasztottuk. 1-es vagy 2 fokozatú hányinger kilenc betegnél fordult elő. Minden hónapban neurológiai vizsgálatot végeztünk és CT vagy MR vizsgálatot is végeztünk kéthavonta. A kezelésre adott választ Macdonald által meghatározott kritériumok szerint határoztuk meg. Az elemzés készítése időpontjában huszonegy beteg életben volt még. 46 másik beteget kezeltünk BCNU-DBD-t használva. 26 anaplasztikus asztrocitomás beteg közül 11 eredetileg A2 asztrocitoma volt, viszont mind a 20 glioblastomás betegünk primeren is az volt. A túlélési görbéket Kaplan-

Meier módszerrel értékeltük és a statisztikai elemzést Kolmogorov-Smirnow teszt segítségével végeztük.

### *3.4. Low-grade glioma kezelése: legjobb terápiás modalitás keresés*

#### *3.4.1. A supratentoriális low-grade gliomák kórelőzményi adatai és a túlélés összefüggése*

1955-1994 között Intézetünkben 348 low grade és 383 anaplasztikus asztrocitómát operáltunk. Minden esetben a makroszkoposan teljes tumor eltávolítás történt. A szövettani diagnózis a WHO módosított kiadásában foglalt kritériumok szerint történt. Low-grade vagy II grádusú asztrocitoma nem pilocytás tumorra utal. A „közönséges” vagy A II asztrocitoma tumoros asztrocita sejtekből áll melyekre pleiomorfizmus és mérsekelt hypercellularitás a jellemző, de fontos hogy mitosis, endothelialis proliferáció illetve necrosis nem található. Anaplasztikus asztrocitoma vagy grade III asztrocitoma fokalisan vagy diffúz anapláziát mutat: megnövekedett sejtszámot, pleiomorfizmust, sejtmag atypiát és mitotikus aktivitást. Endotheliális proliferáció vagy necrosis hiányzik. Kor, nem, lokalizáció, a leggyakoribb tünet, az epilepsziás anamnézis hosszúsága, a rohamok gyakorisága és a rohamok típusa voltak az általunk regisztrált paraméterek. A CT érában kontraszthalmozás nélküli hypodensitást lehetett megfigyelni 3-9 évvel műtét előtt, 21 három évnél hosszabb epilepsziás anamnézisű betegben. Ismételt CT vizsgálatok 10 betegben továbbra is hypodens laesiót mutattak, míg 11 betegben kontraszthalmozás vagy a laesio növekedése volt látható. Ugyanabban a periódusban további 29 beteget operáltunk meg 3 évnél hosszabb epilepsziás anamnézissel CT-vel történt daganat kimutatást követően. 21 és 29 betegből szövettanilag 11 illetve 10 eset A3-nak bizonyult. További 51 beteg CT felvétele hypodens elváltozást igazolt rövid epilepsziás anamnézist követően (1 nap-24 hónap), melyek műtét után low-grade astrocytomának bizonyultak. 101 betegből 29-et reoperáltunk és 23 esetben malignus transzformációt találtunk, de csak 19 betegnél jelent meg a kontraszthalmozás, dedifferenciáció jeleként. Összehasonlítottunk a rövid és hosszú epilepsziás anamnézisű betegek túlélését A2 tumorok esetében. A túlélési görbékét Kaplan-Meier módszerrel értékeltük és a statisztikai elemzést Wilcoxon teszt segítségével végeztük.

#### *3.4.2. A korai besugárzás szerepe a low-grade gliomák kezelésében*

1985-1997 között 166 Intézetünkben - low-grade, nem pilocytás supratentoriális astrocytomával - operált beteg adatbázis segítségével azonosítottunk. Neuroradiológiai, klinikai, szövettani és kezelési paramétereket valamint követési adatokat elemeztünk, kiegészítve kórlapokból illetve, ha szükséges volt közvetlen orvos-beteg kapcsolatból nyert adatokkal. A szövettani metszeteket 2 minősített neuropatológus újra megvizsgálta. A tanulmányba csak azon betegek kerültek be,

akiknél WHO grade II diagnózisban mindkét neuropatológus egyetértett, így az eredetileg 166 betegből 106 beteg adatai kerültek elemzésre. A legtöbb esetben a kizárás oka az oligodendrogliális elemek jelenléte volt. Követés alatt 6 beteg veszett el (4,6%), illetve 3 posztoperatív mortalitásnak minősített esetünk volt (2,8%). Minden betegről a következő adatokat gyűjtöttük: nem, kor, a tünetek hossza és jellege, az eredeti CT eredmény, a daganat lokalizációja, szövettani diagnózis, a műtét dátuma és rezekció mértéke, a posztoperatív Karnofsky teljesítmény, a besugárzás ideje, dózisa és a besugárzás típusa, a daganat klinikai progressziójának ideje, szövettani diagnózis recidíva esetén és az utolsó ismert állapot. A műtéti eltávolítás mértékét a posztoperatív CT és a műtéti jegyzőkönyv alapján határoztuk meg, kivéve az utolsó 11 esetet, amikor az MR is rendelkezésünkre állt. Subtotalis eltávolításnak minősítettük azokat az eseteket, amikor a rezekció mértéke 90%-nál kisebb volt, annál nagyobb rezekciót teljesnek értékeltük. Ha a sugárterápia a szövettani megerősítést követően történt, korai besugárzásnak vettük, későinek, ha a progresszióig nem történt meg. 36 beteg 6 héttel műtétet követően kapott sugárterápiát (37,1%). A medián besugárzási dózis 54 Gy volt, melyet a beteg napi 2 Gy frakciókban kapott 5-6 héten keresztül. A két betegcsoport (korai vs késői) alapvető jellegzetességek tekintetében jól kiegyensúlyozott. A betegeket CT-vel rendszeresen kontrolláltuk 6-12 hónapos időszakonként, vagy amikor a klinikai állapotuk ezt megkívánta. A progressziót a klinikai vagy a radiológiai romlás alapján határoztuk meg. A klinikai romlást mutató betegeket képzővizsgálatra jegyeztük elő és a tumor progressziót minden esetben ki tudtuk mutatni. A túlélési időt a diagnózis időpontjától a halál időpontjáig számoltuk ki, vagy a követést a dolgozat elkészítésének idején zártuk le. A progresszióig eltelt időt (PFS) és a betegség specifikus túlélést (DSS) minden betegre kiszámoltuk, Kaplan-Meier módszert alkalmazva, a log-rank tesztet viszont egyenlőség vizsgálatra használtuk. Az uni- és multivariációs elemzésre Cox proporcionális modellt alkalmaztunk.

#### *3.4.3. Klinikai vizsgálat low-grade gliómák sztereotaxiás biopsziáját és besugárzását követően*

A tanulmányba csak azok a betegek kerültek be, akiknél ki lehetett mutatni a centralis régió, a középvonal illetve az insula érintettségét, valamint szövettanilag WHO grade II asztrocitoma igazolódott. Minden betegnél sztereotaxiás biopsziát követően sugárterápiát végeztük. 1995-2007 között 38 ilyen beteget találtunk. A Karnofsky teljesítmény értéket orvosi zárójelentésekből számítottuk ki. 38 betegből 18 férfi és 20 nő volt. A CT vagy az MR vizsgálatot követően, sztereotaxiás biopsziát végeztük. A CT és az MR felvételek low-grade gliómára jellemző képet mutattak, hypodenzitást vagy kevert denzitást kontraszthalmozás nélkül. A szövettani diagnózis a WHO kritériumokon alapult. Ezek az esetek a daganatok lokalizációja miatt sebészeti beavatkozásra nem voltak alkalmasak, másrészt minden daganat 3 cm átmérőnél nagyobb volt, térszűkületet nem vagy alig okoztak. Minden betegünk 54 Gy dózis besugárzásban részesült, melyet 6 héttel szövettani diagnózis felállítását követően kezdtünk el. A betegek követését, rendszeres ambuláns

vizsgálatok és telefonos megkérdezések alapján folytattuk. Az átlagkövetési idő 65,5 hónap volt.

#### **4.Eredmények**

##### *4.1.Malignus agydaganatokat kísérő ödéma metilprednisolon kezelésé*

A nagy dózisú metilprednisolon infúzió hatásának első klinikai jelei 24-36 órával a gyógyszer adását követően jelentkeztek. A műtét előtt kezelt betegeink neurológiai tünetei és éberségi szintje egy kivétellel javultak. A neurológiai javulás leginkább bénulásos tünetek részleges vagy teljes oldódásában, valamint az afázia mértékének csökkenésében nyilvánult meg, 6 súlyos pareticus beteg vált járóképessé. A besugárzással vagy kemoterápiával kezelt betegek klinikai állapota jelentősen javult a tartós MP terápia mellett és lehetővé tette a tervezett kezelések befejezését, majd a szteroid adásának fokozatos megszüntetését.

A műtetre kerülő betegeket nem ellenőriztük rendszeres CT-vizsgálattal, elegendőnek bizonyult a gyakran markáns neurológiai javulás regisztrálása. A kemoterápiában részesült esetekben viszont rendszeres CT-vizsgálat is történt, amely jól demonstrálta a tumor körüli ödéma jelentős csökkenését.

Számottevő mellékhatást nem észleltünk. Műtėti sebfertőzés nem fordult elő. A szérumelektrolit-háztartásban eltérést nem találtunk, magas vérnyomást, gastrointesztinalis szövődményt ugyancsak nem tapasztaltunk. Pszichés érintettség a kezelés alatt nem jelentkezett. Külön figyelmet szenteltünk a vércukorértékek változásának. A rövid intenzív kezelés alatt a vércukorérték egy esetben sem mutatott jelentős ingadozást, gyógyszeres beavatkozásra nem került sor.

##### *4.2.Glioblasztoma multiforme adatbázis – 40 év, 1478 eset*

Az 1478 beteg nem szerinti megoszlása a következő volt: férfi 861 (58,22%) nő 617 (41,78%), ami 1,4:1 aránynak felel meg. Életkoruk tág határok között változott, a legfiatalabb beteg 15, míg a legidősebb 82 éves volt. Az átlagéletkor 53,4 évnek, míg a mediánérték 55 évnek (STD 10,73) bizonyult. A betegség gyakoribb idős korban, az előfordulás maximuma anyagunkban is a 6. évtizedre esett. A daganatok túlnyomó része a temporalis (692 = 46,7%) és a frontális (452 = 30%) lebenyben helyezkedett el. Parietalisan 306 (20,7%), míg occipitalisan 28 (1,8%) tumor fordult elő. Ezen belül mérsékelt bal oldali túlsúly (52,13%) jelent meg. 28 tumor (1,8%) bifrontalis kiterjedést mutatott. Az anamnézisben szereplő kezdeti panaszok közül csak az első és egyben domináns panaszt jelöltük meg. Hasonlóan jártunk el az első és egyben legfontosabb tünet feltüntetésével – lokalizációtól függően a beszédzavar és végtaggyengeség sokszor együtt léptek fel.

A leggyakoribb első, de legtöbbször nem egyedüli szubjektív panasz a fejfájás volt (46,5%). Ezt követte az epilepsziás rosszullétek korai és gyakori előfordulása (18%). A további sorrendben fontos helyet foglalnak el a beszédzavarok és végtagbénulások, mint első, figyelmet felhívó tünetek. Mindkét megjelölést összefoglaló értelemben használjuk, vagyis a beszédzavar lehetett kezdetben csak motoros, csak szenzoros vagy kevert jellegű. Ugyanígy, nem teszünk különbséget a

végtagbénulás mértékében, amely enyhe végtagügyetleniségtől teljes féloldali bénulásig változott.

Gyűjtőfogalomként szerepel a pszichés megjelölés is, az elnevezés alatt összefoglalóan értjük a személyiségváltozás, feledékenység, magatartásváltozás, kritikátlanág, indítékszegénység, dezorientáció megjelenését. Ezen panaszok inkább idősebb korban fordultak elő. A felsoroltaknál sokkal ritkábban volt első, illetve egyedüli panasz a végtagzsibbadás, a járászavar, a látászavar – amely részben kettős látás, gyakrabban látótérfél-kiesés következményeként lépett fel –, továbbá a szédülés vagy hányás. A panaszok kezdete és a diagnózis, illetve a műtét között eltelt idő ugyan változó volt, mégis a rövid, sőt leginkább az igen rövid preoperatív körlefolyás a jellemző: 1185 esetben kevesebb, mint 3 hónap, ezen belül 531 alkalommal egy hónapnál is rövidebb volt az időtartam. Igen ritka viszont a 12 hónapot meghaladó anamnesztikus idő, mindössze 36 esetben fordult elő. A mediánérték 1,5 hónapnak, míg az átlagos időtartam 3,45 hónapnak adódott. Ezen betegcsoportban a körelőzményi adatok minőségi megoszlása is jellemző. A hosszú, több hónapos vagy éves időtartam esetén (leghosszabb idő 17 év) túlnyomóan az epilepszia – sokszor eszméletvesztés nélküli temporalis vagy fokális roham formájában – volt a fő panasz, míg 8 esetben tartós fejfájásról számoltak be a betegek. Ilyenkor az oki összefüggés ugyan kérdéses lehet, de a 2-3 éves időtartam mégis legtöbbször elfogadhatónak látszott. Külön figyelmet érdemel az akut kezdet, amely hirtelen, egyik napról a másikra vagy órák alatt jelentkező panaszokat és tüneteket jelentett. Máskor az akut kezdetet a panaszok átmeneti regressziója követhette és így hetek, sőt 1-2 hónap is eltelhetett a daganat felismeréséig és a műtétig. Ez legtöbbször a hirtelen fellépő, majd átmenetileg múló fejfájás vagy első, sokszor egyetlen epilepsziás roham esetén bizonyult jellegzetesnek.

A daganatos betegek (glioblasztoma) hirtelen fellépő panaszai elméletileg összefüggésbe hozhatók a tumor bevérvésével, esetleg intratumorális ciszta kialakulásával vagy növekedésével. Hirtelen kialakuló tüneteket 93 betegnél észleltünk, hirtelen kezdet után bevérvett daganatot 41, míg jelentős nagyságú cisztát 131 esetben találtunk műtétkor. Ezzel szemben akut kezdetkor csak 8 alkalommal volt bevérvett a tumor és 9 esetben találtunk jelentősebb méretű cisztát.

A felvételtkor észlelt tünetek között a féltekei neurológiai góctünetek domináltak, leginkább ellenoldali végtagérintettség formájában, amely reflexélénkséget, kóros reflexeket, látens vagy mérsékelt paresist vagy akár hemiplegiát jelentett. A paresisekhez gyakran társult beszédzavar, míg ez utóbbi önmagában ritkábban fordult elő. Az afáziához hasonlóan lokalizációhoz kötötten jelentkezett kvadráns vagy hemi jellegű látótérkiesés is. Az ataxia néven összefoglalt különböző mértékű járászavar vagy egyensúlyi bizonytalanság főtünetként ritkán fordult elő ugyan úgy, mint más, leginkább szem izombénulásban megnyilvánuló vezető tünet.

Külön említést érdemel két szélsőséges forma. Az esetek közel 5%-ában góctünet nem volt kimutatható, viszont 8 beteg már igen súlyos állapotban, eszméletlenül, agytörzsi beékelődés tüneteivel érkezett.

Az intracranialis térszűkítő folyamat kardinális tüneteként ismert szemfenéki pangást csak az esetek mintegy harmadában, 496 esetben regisztráltunk, nagyobb részben 1985 előtt, a CT-vizsgálatok általános elterjedését megelőzően. Az 1955-

1984 közötti 30 éves periódusban 1006 beteg közül 397, míg az 1985-1994 közötti 10 éves időtartamban 472 beteg közül 99 esetben találtunk pangásos papillát. A különbséget szembetűnően demonstrálja a százalékos megoszlás, 39,4 illetve 20,9%. A legfontosabb diagnosztikai eljárás hosszú időn keresztül a karotisz angiografia volt, féltekei folyamatoknál pneumo- vagy ventrikulográfia csak ritkán bizonyult szükségesnek. Régebben az értelődés jelenlétének vagy bizonyos részleteknek differenciáldiagnosztikai jelentőséget is véltek tulajdonítani. Ennek mérsékelt szerepét jelzi saját anyagunk tapasztalata is. Az angiográfiai vizsgálatok kevesebb, mint felében (556) találtunk érdős, malignitásra utaló képet, míg kissé nagyobb számban (581) kóros érújdonképződés nem fordult elő. A legkisebb számban izotópvizsgálat történt, amely az esetek túlnyomó többségében (289 eset) intenzív izotópfelvételt mutatott, csupán 3 glioblasztoma izotópvizsgálata adott negatív eredményt.

Ma a legfőbb alapvizsgálat a daganat diagnosztikában a kontrasztanyag adással kiegészített MR vizsgálat, míg az adatbázis készítésének idején a kontrasztanyag adással kiegészített CT-vizsgálat volt. Az adott daganatcsoportban 674 betegnél történt CT-vizsgálat. Értékelhető kontrasztanyag-halmozást, legtöbbször típusos gyűrű alakban, 668 glioblasztoma mutatott. Egy esetben csak gyenge széli halmozás jelent meg, míg 4 tumor egyáltalán nem vett fel kontrasztanyagot. Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy 8 beteg első, korai epilepsziás rohama után végzett CT-vizsgálata nem mutatott kóros eltérést, egy ízben az MR vizsgálat is negatív volt. A hetek vagy hónapok múltán megismételt vizsgálat azonban minden alkalommal kimutatta a kontrasztanyagot halmozó tumort, amely szövettanilag glioblastomának bizonyult. A fenti adatokat a teljes beteganyag alapján ismertettük.

A további elemzést a csak műtéttel kezelt, nem reoperált 583 beteg adatainak felhasználásával végeztük el. Statisztikai módszerekkel néhány anamnesztikus és klinikai adat összefüggését vizsgáltuk a posztoperatív túléléssel. A Wilcoxon-próba szerint csak a legfiatalabb és legidősebb korcsoport – a 40 évesnél fiatalabbak és a 68 évesnél idősebbek – medián túlélése mutatott szignifikáns eltérést,  $p=0,039$ . A Cox-féle regressziós multivariáns modell szerint viszont a kortól függő túlélés erősen szignifikáns volt a fiatalabb életkor javára (0,0076). Az anamnesztikus adatok közül vizsgáltuk az első tünettől a diagnózisig, illetve a műtétig eltelt idő jelentőségét. A hosszabb időtartam ugyancsak kedvezőbb posztoperatív túléléssel járt ( $p=0,02$ ). Az akut betegségkezdet viszont nem befolyásolta a betegek túlélését (0,078). Ugyanígy összehasonlítottuk az epilepsziás kezdet esetleges hatását a túlélésre, de az eltérés nem mutatkozott szignifikánsnak,  $p=0,75$ . A CT-vizsgálatok rendszeressé válása viszont a hosszabb kórelőzmények számát csökkentette.

A posztoperatív kezelés jelentősen befolyásolta a betegek túlélésének időtartamát. Míg a nem kezelt betegek medián túlélése 4,0 hónap volt, addig a műtét után sugárkezelésben, illetve sugár és kemoterápiában is részesült betegek túlélésének mediánértéke 8, illetve 10 hónap volt. A különbség erősen szignifikáns ( $p<0,01$ ), viszont nem találtunk jelentős különbséget a csak besugárzásban, valamint a sugár-és kemoterápiában is részesültek túlélése között.

A kemoterápiás kezelés önmagában, sugárterápia nélkül érdemleges hatást nem mutatott. Ezen betegcsoport túlélésének mediánértéke 4 hónap, amely gyakorlatilag azonos a posztoperatív kezelést nem kapott betegekével.

Az első műtéttől számított teljes túlélést tekintve szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a reoperált betegek túlélése. Ez érthető akkor is, ha ez a további élet meghosszabbítás legtöbbször csak 2-4 hónapot jelentett, ritkán sikerült ennél hosszabb, 6-10 hónapos további túlélést elérni. Ugyanakkor reoperáció után csak ritkán vagy csak rövid ideig tartóan tapasztaltunk hasznos túlélést. A reoperált betegek majd mindegyike részesült sugár- vagy kombinált kezelésben is posztoperatíván vagy az újabb műtétet követően. A betegek műtét utáni állapota jelentősen befolyásolta a végső kimenetelt.

A Karnofsky értéket alapul véve összehasonlítottuk a posztoperatív szakban észlelt 60%-os, illetve ennél magasabb, valamint az ennél alacsonyabb KPS értékkel távozó betegek túlélését. Függetlenül attól, hogy már eleve nem kielégítő állapotban került műtetre a beteg, vagy ez után romlott jelentősen, az alacsony (20-50%) és a magasabb (>60%) KPS-nek megfelelő állapotúak medián túlélésében szignifikáns különbség mutatkozik az utóbbiak javára,  $p=0,001$ . Az infiltratív glioma teljes vagy szubtotális eltávolítása objektíven aligha állapítható meg, mégis érdemesnek tartottuk megvizsgálni a műtėti leírás szerinti totális és szubtotális eltávolítás befolyását a túlélésre. A közel egyenlő nagyságú csoport összehasonlítása szignifikáns különbséget mutatott a totális daganateltávolításnak leírt esetekben ( $p<0,001$ ). Csak biopszia vagy parciális eltávolítás után a túlélések számottevően rövidebbek voltak, de az esetszámok aránytalansága miatt statisztikai összehasonlítás nem volt lehetséges. A betegek életkora szerint jelentős eltérés mutatkozott a túlélésben. A 40 évesnél fiatalabb betegek (medián: 35 év), valamint a 60 évesnél idősebb (medián: 64 év) betegek medián túlélése 9, illetve 6 hónapnak bizonyult, ami ismét erősen szignifikáns különbséget jelzett ( $p<0,001$ ).

### *4.3.Recidív supratentorialis malignus gliomák kezelése*

#### *4.3.1.Kemoterápia (BCNU-DBD, PCV)*

A kiújult anaplasticus asztrocitomák közül 16 reagált (CR vagy PR) a BCNU-DBD kezelésre, négy beteg állapota stabil maradt vagy tovább romlott (SD vagy PD). Az elsődlegesen is ugyanúgy kezelt glioblastomák között csak hatnál tapasztaltunk részleges javulást, míg a többi átmenetileg maradt stabil vagy tovább romlott a kezelés ellenére. Az eredményekben mutatkozó különbségeket megerősíti az átlagos és medián túlélés is. Az előbbieknél 13,3 hónapos átlagos és 14 hónapos medián, a glioblastomáknál viszont 8,3 hónapos átlagos és hét hónapos medián túlélést értünk el. A különbség statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult ( $P=0,0091$ ).

Kedvezőbbek a túlélési adatok a PCV kezelésben részesült anaplasztikus asztrocitomák és oligodendrogliomák csoportjában, ezek kevés kivétellel eredetileg A2 és O2 daganatok voltak. Az anaplasztikus asztrocitomák közül hat nem vagy alig reagált a kemoterápiára, viszont az oligodendrogliomákból csak egy maradt stabil állapotban, a többinél részleges vagy teljes javulás után jelentős túlélést

tapasztalhattunk. Ez megmutatkozik az átlagos és a medián túlélésben egyaránt: a 17,3 hónapos átlag- és 14 hónapos medián értékkel szemben az oligodendrogliómák átlagosan 28,1 hónapos, medián 27 hónapos túlélést érték el. A BCNU-DBD vagy PCV-kezelt anaplasztikus asztrocitomáknál a túlélés nem különbözött szignifikánsan. Jelentős toxicitása egyik kezelési kombinációnak sem volt, kemoterápia okozta mortalitás nem fordult elő. A BCNU-DBD kezelés alatt három esetben észleltünk (WHO szerinti) 1. fokú toxicitást, amely minden esetben thrombocita szám-csökkenésben nyilvánult meg. A PCV-kemoterápia során kilenc alkalommal jelentkezett 1. vagy 2. fokú toxikus szövödmény, egy kivétellel fehérvérsejt szám csökkenés formájában. A szövödmények megoldására elegendőnek bizonyult a dózis 25%-os csökkentése, vagy a kezelés egy vagy két héttel való halasztása. Vese vagy májfunkciós károsodás nem fordult elő.

#### *4.3.2. Kemoterápia (temozolomid)*

19 nő és 21 férfibeteget kezeltünk, átlagos életkoruk 43,2 illetve 46,3 év volt. 26 betegnél glioblasztoma, 14 esetben A3 vagy kevert oligoasztrocitoma volt a primer szövettan. Teljes válasz 3, részleges válasz 11, további romlás 4 esetben, míg a betegek 50%-ában stabil betegség volt megfigyelhető a CT- és/vagy MR felvételeken. A panaszok csökkenését és klinikai javulást 4 betegnél észleltük, ahol az MR felvételeken stabil betegséget (SD) találtunk.

A progresszióig eltelt idő átlagosan 6,25 hónap, az átlagos túlélés 9 hónap volt. Ha a primer szövettan alapján nézzük az átlagos túlélést, akkor az glioblasztoma multiforme esetén 6,8, anaplasztikus asztrocitoma vagy kevert oligoasztrocitoma esetén 12,2 hónap volt. A két csoport túlélési görbéi között a különbség nem volt szignifikáns. Az első műtéttől számított teljes túlélés 22 hónap volt, ami a hosszabb első intervallumnak volt köszönhető.

#### *4.3.3. BCNU-DBD és Temodallal kezelt betegcsoport retrospektív elemzése és összehasonlítása*

75 betegből 4 esetben kellett a kezelést myelotoxikus mellékhatás (anaemia, neutropenia) és egy esetben allergia miatt abbahagyni. A többi betegnél a dózis változtatása nélkül lehetett a kúrát folytatni. Teljes remisszió 7, részleges remisszió 14 progresszív betegséget 14 esetben, és 33 esetben stabil állapot volt megfigyelhető. 33 stabil állapotú betegből, 9 esetben szignifikáns neurológiai javulást észleltük. 3 glioblasztoma multiforme betegnél teljes remissziót, további hatnál részleges remissziót, 12 esetben progresszív betegséget és 17 stabil betegséget észleltük. Egy malignus oligoastrocytomában szenvedő betegnél, második kúra után cysticus transformáció alakult ki, ami az ő recidíváját operábilissá tette. Posztoperatív koponya CT vizsgálat, kisméretű residuumot igazolt és további két kúra után teljes remissziót lehetett látni. 3 recidív anaplasztikus asztrocitomás beteg



első körben BCNU-t kapott (hatás nélkül), később temozolomid kúrát kezdtük és stabil állapotot lehetett elérni. Glioblastoma multiformes betegeknél a progresszióig eltelt idő 6,8 hónap volt, és 9,45 hónap malignus asztrocitomás és oligoasztrocitomás betegeknél. Medián túlélési idő glioblastomás betegeknél 8,75 hónap volt, míg malignus asztrocitomás és kevert oligoasztrocitomás betegeknél 11,15 hónap. Teljes túlélés glioblastoma multiforme csoportban 17,43, míg a másik malignus asztrocitomás és kevert oligoasztrocitomás betegeket tartalmazó csoportban 70,32 hónap volt.

Teljes túlélés tekintetében szignifikáns különbség van a két csoport között ( $p > 0,00001$ ), de PFS tekintetében a különbség nem volt szignifikáns, ugyancsak nem találtunk különbséget a recidíva utáni túlélésben. Az EORTC Agydaganat Csoportja által folytatott randomizált, prospektív vizsgálat szerint a BCNU-DBD adjuvans, kombinált, műtét utáni kemoterápia szignifikánsan megnöveli a glioblastomában és malignus astrocytomában szenvedő betegek túlélését. 46 recidív malignus astrocytomában szenvedő beteget kezeltünk Intézetünkben, az EORTC szerinti protokollal. Ennek a betegcsoportnak a túlélését összehasonlítottuk a temozolomiddal kezelt betegek esetében elért túléléssel.

Különbségét nem találtuk, de a temozolomiddal kezelt csoportban kevesebb mellékhatást észleltünk, ráadásul 3 recidív glioblastoma multiforme betegnél teljes remissziót lehetett elérni.

Az esetek 6,15 %-ában a kezelést meg kellett szakítani. Ezekben az esetekben 1-es és 2-es fokozatú mielotoxicitást észleltünk, ilyenkor a kezelést 1 vagy 2 hétre elhalasztottuk. Azok közül az esetek közül, ahol előzőleg kemoterápiát alkalmaztuk akár BCNU akár PCV formában csak egynél kellett a kezelést abbahagyni a kúra után. A betegek többsége a temozolomid-et jól tolerálta.

#### *4.4. Low grade glioma kezelési lehetőségek eredményei*

##### *4.4.1. Kórelőzményi adatok és a túlélés összefüggésének vizsgálatának eredménye*

A hosszú epilepsziás anamnézisű betegek többségét még a CT éra előtt regisztráltuk és operáltuk meg. A 3 évnél hosszabb műtét előtti epilepsziás anamnézisű betegek túlélési idejét összehasonlítottunk a rövidebb epilepsziás anamnézisű betegekével. 5 éves túlélési ráta 44% és 39,2% volt. A műtét előtti hosszú epilepsziás anamnézisű betegek medián túlélési ideje 53,5 hónap volt, míg a rövidebb anamnézisű betegeké 51 hónap. A különbség nem volt szignifikáns. A low grade gliomáknál reoperációval gyakran sokkal hosszabb túlélést lehetett elérni. Ennek megfelelően medián teljes túlélési idő 57,5 hónap és 67,5 hónap volt, ami szignifikáns különbséget mutat a rövidebb epilepsziás anamnézisű betegek javára. ( $p = 0,02$ ). Az 5 éves túlélési ráta 50 és 62,7%-ra nőtt.

#### *4.4.2.A korai besugárzás szerepe a low-grade gliomák kezelésében: 97 beteg hosszú távú eredményei*

A medián követési idő 79 hónap (28-154) volt. A betegek átlag életkora 37 év (14-85). 81 esetben epilepszia volt a bevezető tünet (83,5%), 16 betegnek más jellegű panaszai voltak főleg fejfájás vagy hemiparesis. A daganatok 87,6%-a frontális és/vagy temporális elhelyezkedésűek voltak (85 eset). Teljes daganat eltávolítás 60 esetben (61,9%), subtotalis 37 esetben történt (38,1%). 86 betegnél (88,7%) a műtét utáni KPS 70 vagy afelett volt, 11 esetben (11,3%) < 70. 15 esetben műtét előtti CT-n kontrasztthalmazást észleltünk (15,5%). Egy betegünk parotis carcinomában halt meg, az összes többi halál az asztrocitoma progresszióhoz kötött. Erős trend - de nem szignifikáns különbség figyelhető meg a fiatal kor, 70 feletti KPS és az epilepszia, mint bevezető tünet és a hosszabb PFS között. Multivariációs elemzés szerint csak a besugárzás időpontja az a faktor, amely a hosszabb progresszióig eltelt idővel jár ( $p=0,0068$ ). Az 5 éves PFS ráta subtotalis daganat eltávolítást (+ korai besugárzást) követően 60%-os -, míg a besugárzásban nem részesültek között 12,4%-os volt. A teljesen eltávolított daganat csoportban, PFS tekintetében szignifikáns különbséget nem találtuk a korai besugárzásban részesült és sugárterápiát később kapott betegek között ( $p=0,6812$ ).

#### **Betegség specifikus túlélés (DSS)**

Univariációs elemzés alapján a fiatal kor és a daganat eltávolítás mértéke társul a hosszabb betegség specifikus túléléssel (5. táblázat), de a multivariációs Cox-regressziós modell alapján csak erős trend mutatkozik – szignifikáns különbség nem, e két paraméter és a hosszú DSS között. A többi paraméter a DSS-t nem befolyásolta szignifikáns mértékben. A korai besugárzás subtotalis daganat eltávolítást követően szignifikánsan javította a betegség specifikus túlélést.

#### **Progresszió utáni kezelés és túlélés**

Legutolsó adat értékelésen a 97 betegből 35 életben volt (36,1%), 30 beteg (30,9%) recidiva nélkül. 19 beteg csak palliatív kezelésben részesült rossz állapot, kezelési opciók kimerülése vagy kezelés visszautasítása miatt. 34 beteget reoperáltunk (50,7%), ezek között egy, 30 napon belül meghalt. Reoperáció után 19 beteg kapott sugárterápiát (28,4%), 2 beteg nem egyezett bele a sugárkezelésbe és 12 esetben a sugár lehetőségeink már kimerültek.

34-ből 29 betegnél (85,3%) anaplasztikus jeleket találtunk a szövettani feldolgozás alatt ebből 6 esetet GBL-nek (17,7%) és 23 esetet anaplasztikus astrocytomának (67,7%) minősítettünk. 5 esetben a szövettani diagnózis nem változott (14,7%). 14 esetben, melyeket kemo- és sugárterápiával kezeltünk szövettani megerősítés nélkül, a malignus transformációt az eredetileg hypodenz és nem halmozó daganat hyperdenzzé válása és a kontrasztthalmazás megjelenése alapján feltételeztük.

A progresszió utáni kimenetel elemzésére a betegeket a szerint csoportosítottuk, hogy megkapták-e a késői sugárterápiát vagy nem. Az utóbbi csoportban olyan betegek szerepelnek, akiket csak reoperáltunk, akik megkapták a kemoterápiát vagy

további kezelés nem történt. A recidiva utáni átlag túlélés késői besugárzás mellett 37,1 hónap, besugárzás nélkül 13,9 hónap volt. 3 éves progresszió utáni túlélést szignifikánsan javította a késői besugárzás.

#### *4.4.3.Klinikai eredmények a low-grade gliomák sztereotaxiás biopsziája után és besugárzását követően*

38 betegből 21 betegnél epilepsziát regisztráltunk (55%). A rendszeres neurológiai vizsgálatokon túl, minden betegnél CT és MRI vizsgálatokat végeztünk a követés alatt. A daganat méretének csökkenését 25 betegnél észleltük (65%). A kontraszthalmazozást 2 esetben regisztráltunk a kezelés megkezdését követő 3. és 4. évben (5%). Ezek a betegek kemoterápiát kaptak. 11 betegünk állapota stabil maradt (30%). Az 5 éves progresszióig eltelt túlélés 56,78 hónap volt (12-101 hónap között), az 5 éves betegség specifikus túlélést 66,73 hónapnak találtuk (24-101 hónap). A KPS érték javult 10 betegnél és stabil maradt az összes többinél. Az antiepileptikus terápiát fenntartva 9 betegünk rohammentesé vált, míg a betegek által jelzett epilepszia gyakorisága és a rohamok intenzitása 7 esetben csökkent (16=76,2%) és 5 esetben változatlan maradt (23,8%).

### **5.Következtetések**

1.Magyarországon elsőként vizsgáltam és közöltem a metilprednisolon agy ödémára kifejtett hatását. A regisztrált jelentős és gyors klinikai javulást a vizsgált betegcsoportban az ödéma csökkentő hatásával magyarázható. Ugyanakkor a kezelésnek számottevő mellékhatását – az irodalmi adatokkal összhangban – nem tapasztaltam.

2.A glioblasztomás adatbázis összeállítása és adatainak feldolgozása alapján megállapíthatom, hogy az ország legnagyobb betegszámú adatbázis adatai alapján az életkor mindenkor jelentősen befolyásolja a várható túlélést, teljes eltávolítás is, valamint sugár- és kombinált kezelés után is

3.Recidív malignus gliomák kezelési eredményeiről jelentős számú betegen szerzett tapasztalatai alapján az első között hívtam fel a figyelmet a temozolomid előnyös tulajdonságaira és azt találtam, hogy a korábbi kemoterápiás szerekekkel azonos vagy jobb hatás érhető el.

4.A sebészi szempontból kedvező lokalizációjú low-grade gliomák korai radikális eltávolítása megelőzheti a lehetséges késői malignus átalakulást és a recidívát. A sebészileg csak áldozatok árán eltávolítható daganatok eseteiben egyéni mérlegelés után a biopszia és az onkológiai kezelés, sugárterápia vagy kemoterápia alkalmazásától várható átmeneti eredmény. Tapasztalatunk szerint nem teljesen eltávolított grade II asztrocitomás betegeknél alkalmazott korai besugárzás szignifikánsan javítja a progresszióig eltelt időt, valamint betegség specifikus

túlélést. A teljesen eltávolított daganatoknál a korai besugárzás nem jár előnnyel. Az eredményeinkre alapozva kimondhatjuk, hogy a műtét utáni korai besugárzás javasolt nem teljesen eltávolított daganatok esetében, míg teljesen eltávolított daganatoknál a besugárzás késleltetése recidíváig lehetséges terápiás opció.

## 6.Saját publikációk

1. Vitanovics D, Áfra D. (1998) Effect of high dose Metilprednisolon on peritumoral brain oedema. *Clinical Neuroscience* 51 (1-2): 12-16
2. Vitanovics D, Áfra D. (1998) Glioblasztoma Multiforme: A Survey of history and clinical data of 1478 operated patients. *Clinical Neuroscience* 51 (7-8): 236-242
3. Áfra D, Vitanovics D. (1999) Glioblasztoma Multiforme II: Results of surgery and surgery plus postoperative treatment of 1478 operated patients. *Clinical Neuroscience* 52 (1-2): 5-10
4. Áfra D, Osztie É, Sipos L, Vitanovics D. (1999) Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade asztrocitomas. *British Journal of Neurosurgery* 13 (3): 299-305
5. Áfra D, Sipos L, Vitanovics D. (2002) Chemotherapy of recurrent supratentorial malignant gliomas (Phase II study). *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle* 55 (1-2): 38-44
6. Sipos L, Vitanovics D, Áfra D. (2002) Treatment of recurrent malignant gliomas with temozolomide. *Orvosi Hetilap* 143 (21): 1201-1204
7. Vitanovics D, Sipos L, Áfra D. (2002) BCNU-DBD (Dibromodulcitol) chemotherapy of recurrent supratentorial anaplastic asztrocitomas and glioblasztomas. *Neoplasma*. 49 (5): 342-345
8. Hanzély Z, Polgár C, Fodor J, Brucher JM, Vitanovics D, Mangel LC, Áfra D. (2003) Role of early radiotherapy in the treatment of supratentorial WHO Grade II asztrocitomas: long-term results of 97 patients. *Journal of Neuro-oncology* 63 (3):305-312
9. Sipos L, Vitanovics D, Áfra D (2004) Temozolomide chemotherapy of patients with recurrent anaplastic asztrocitomas and glioblasztomas. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle*, 57 (11-12):394-399
10. Vitanovics D, Bálint K, Hanzély Z, Banczerowski P, Dénes Á. (2010). Ependymoma in Adults: Surgery, Reoperation and Radiotherapy for Survival. *Pathology and Oncology Research*, 16:93-99
11. Vitanovics D, Áfra D, Nagy G, Hanzely Z, Turányi E, Banczerowski P. (2014). Symptomatic Subependymomas of The Ventricles: review of twenty consecutive cases. *Clinical Neuroscience/Ideggyógyászati Szemle*, 67 (11–12):415–419.